



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類⁴ A61K 9/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 87/ 00046</p> <p>(43) 国際公開日 1987年1月15日 (15. 01. 87)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP86/00317 (22) 国際出願日 1986年6月23日 (23. 06. 86) (31) 優先権主張番号 特願昭60-135917 (32) 優先日 1985年6月24日 (24. 06. 85) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市東区南本町1丁目11番地 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてののみ) 日高修文 (HIDAKA, Osafumi)(JP/JP) 〒187 東京都小平市鈴木町2丁目772番地 Tokyo, (JP) 酒井知己 (SAKAI, Tomoki)(JP/JP) 〒190 東京都立川市高松町2丁目30番地コーポ雅202号 Tokyo, (JP) 阪野豊明 (SAKANO, Toyoaki)(JP/JP) 〒111 東京都台東区浅草橋2丁目21番12号 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 前田純博 (MAYEDA, Sumihiro) 〒100 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CH(欧州特許), DE(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), IT(欧州特許), KR, NL(欧州特許), SE(欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: SUSTAINED RELEASING PATCH</p>		
<p>(54) 発明の名称 徐放化貼付剤</p>		
<div style="text-align: center;"> </div>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>A sustained releasing patch consisting mainly of an adhesive layer and a carrier backing the adhesive layer, characterized in that hollow fibers having circumferentially extending through holes and containing a drug in the hollow portion thereof are provided within the adhesive layer.</p>		

(57) 要約

粘着剤層及び該粘着剤層を支持する支持体から主としてなる製剤であつて、外周方向に貫通した孔を有する中空繊維でかつ該中空繊維の中空部分に薬物を含有せしめた中空繊維を、該粘着剤層の内部に設けたことを特徴とする徐放化貼付剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	ML	マリ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MR	モーリタニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MW	マラウイ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NL	オランダ
BR	ブラジル	IT	イタリア	NO	ノルウエー
BG	ブルガリア	JP	日本	RO	ルーマニア
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SD	スーダン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SE	スウェーデン
CH	スイス	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソビエト連邦
DE	西ドイツ	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
DK	デンマーク	MC	モナコ	TG	トーゴ
FI	フィンランド	MG	マダガスカル	US	米国

明 細 書

発明の名称

徐 放 化 貼 付 剤

技術分野

5 本発明は徐放化された経皮投与用医薬製剤に関するものである。更に詳細には、本発明は特定の中空繊維の中空部分に薬物を含有せしめた中空繊維を内部に含む粘着剤層と、該層を支持する支持体とから主として構成される徐放化貼付剤に関する。

10 本発明の徐放化貼付剤は、薬物の徐放化において極めて優れており、また人体に適用した場合に蒸れることも、気触れることも少なく、工業的に簡便に製造することができ、極めて優れた徐放化貼付剤である。

背景技術

15 医薬品の開発においては、優れた薬効をもつ新規なる化合物を開発することと同時に、これら新規化学物質や既に医薬品として使用されている化学物質の持つ、薬理効果を、さらに高めるために剤型を変更したり、投与形態を最適化することが種々検討されている。

20 例えば、医薬品の体内における有効持続時間のパラメーターでもある半減期の短い医薬品の持続時間を長くするという目的から、医薬品を最小有効濃度以上、最大安全濃度以下の濃度即ち、有効血中濃度域で薬効成分が長

時間に亘って人体へ吸収されるようないわゆる徐放化製剤の開発が活発に行なわれている。

徐放化製剤の一例として、粘着剤層中に一定量の薬物を含有せしめ、一定の大きさに成型したテープ剤、貼付剤がある（特開昭 57-116011号公報，特開昭 58-134020号公報）。

従来のテープ剤，貼付剤においては、医薬品を最小有効濃度以上で、且つ最大安全濃度以下で、出来るだけ長い期間投与したい場合、たとえば、単に粘着剤中の薬物濃度を高めると、初期の人体への吸収濃度が高くなったり皮膚障害を起こしたりする。また薬物の吸収速度を下げするため、粘着剤の組成を変更して薬物の拡散速度を遅くすると薬物の初期吸収濃度が下がってしまうという問題がある。

テープ剤，貼付剤の徐放効果を高める他の方法として、粘着剤層の厚さを大きくする方法があるが、この場合、皮膚刺激を増大させたり、皮膚へ粘着剤の一部が残留物として残る等の問題が生じやすい。

他の方法としては粘着剤中の薬物濃度を下げ、かつ皮膚への貼付する面積を大きくすることも行なわれている。しかし貼付する面積を大きくした場合、貼付剤の取扱いが難しくなり、刺激を受ける皮膚の面積が大きくなり好ましくない、あるいは適用部位が限られてしまう等の問題がある。

テープ剤、貼付剤の改良されたものとして、薬物を含むマクイロカプセルを貼着剤層中に含有せしめた貼付剤がある（特公昭54-16566号公報）。しかしながらかかる貼付剤は、その製造法が複雑であり、薬物の徐放効果が充分とはいえない。

他のテープ剤、貼付剤として、中空多孔繊維中に薬物を存在せしめ、該中空多孔繊維を貼着剤層の皮膚に適用する外表面部分に設けた貼付剤がある（特開昭57-31611号公報）。しかしながら、かかる貼付剤の場合には、皮膚に貼付することが難しく、貼付剤が接触する皮膚の部分での薬物濃度が異常に高くなり、皮膚に好ましくない刺激を与え、気触る等の問題を起しやすくなる。またかかる貼付剤においても薬物の徐放効果が充分とはいえない。

15 発明の開示

本発明者は、かかる欠点に鑑みて、薬物が確実に小さい貼付面積で、しかも薬物の所望量が長期間に亘って徐々に投与でき、且つ、蒸れ、気触れ等の副作用を抑制し得ることができ、更に容易に製造し得る徐放化貼付剤を得ることを目的として鋭意検討した結果、外周方向に貫通した孔を有する中空繊維でかつ該中空繊維の中空部分に薬物を含有せしめた中空繊維を、粘着剤層の内部に設けた貼付剤が、かかる目的を達成し得ること、更には上記中空繊維の中空部分に、人体に適用した場合、蒸発性

を有する薬物を含有せしめ、該中空繊維を粘着剤層の内部に置き、更に該中空繊維周辺に空隙を設けることにより、極めて優れた貼付剤が得られることを見出し、本発明に到達した。

- 5 すなわち、本発明は粘着剤層及び該粘着剤層を支持する支持体から主としてなる製剤であって、外周方向に貫通した孔を有する中空繊維でかつ該中空繊維の中空部分に薬物を含有せしめた中空繊維を、該粘着剤層の内部に設けたことを特徴とする徐放化貼付剤である。

10 図面の簡単な説明

図面は、本発明の好ましい一態様である徐放化貼付剤の断面図を示したものである。すなわち、粘着剤層及び該粘着剤層を支持する支持体から主としてなる製剤であって、外周方向に貫通した孔を有する中空繊維でかつ該中空繊維の中空部分に薬物を含有せしめた中空繊維を、
15 該粘着剤層の内部に置き、更に該中空繊維の周辺部に空隙を設けた徐放化貼付剤の断面図を示したものである。

図面の1は支持体、2は粘着剤層、3は中空繊維（編物）、4は中空繊維の周辺部に設けた空隙、5は剥離シートを示す。
20

発明を実施するための最良の形態

本発明で用いる中空繊維は外周方向に貫通した孔を有することが必須である。ここで外周方向に貫通した孔を有する中空繊維としては、中空繊維断面全体に散在し、

繊維軸方向に配列し且つその少なくとも一部は中空部まで連通している微細孔を有する中空繊維が好ましい。

5 本発明の中空繊維の横断面における外形及び中空部の形状はいずれも任意でよい。例えば外形及び中空部がいずれもほぼ円形の場合、外形及び中空部のいずれか一方がほぼ円形で他方が異形の場合、外形及び中空部共に類似または非類似の異形の場合等であってもよい。また、外形の大きさについては特に制限はない。

10 本発明の中空繊維の中空率は任意でよいが、特に5%以上であることが好ましく、また外周方向に貫通した孔の繊維横断面積に占める割合は、中空部分を除いた繊維横断面積の0.001~70%が好ましく、特に0.01~50%、更に1~50%が好ましい。

15 本発明にあつては、かかる中空繊維は、繊維外径の10倍以上の長さの中空繊維を使用するのが好ましい。10倍以上である場合、中空部に充填された薬物の多くが横断面から放出されるよりも外周方向に貫通する孔を通して放出されるようになり、薬物の徐放化効果が高まるので好ましい。また10倍以上であると、人の皮膚に触れた時、
20 刺すような刺激を与えることが少ないので好ましい。

本発明の中空繊維は、特に、繊維外径に対してはほとんど無限に長い形状となし、織物、編物、不織布等の組織形態で用いる時、良好な取扱い性となり皮膚に対する良好な感触、薬物の優れた徐放化効果が得られるように

なるので好ましい。このうち編物が伸縮性が大きく、製剤にしてヒトの皮膚に貼付した時の違和感が少なく、特に好ましい。編物は目付けが5～200g/cm²、特に10～100g/cm²のものが好ましい。

5 本発明に用いる中空繊維の材質としては、例えばポリエチレンテレフタレートなどのポリエステル；ポリエチレン，ポリプロピレンなどのポリオレフィン；ナイロン6，ナイロン66などのポリアミド；ポリウレタン，酢酸セルロース，ポリアクリロニトリル，ポリ塩化ビニル，
10 ポリ酢酸ビニル等、任意のものを選ぶことができる。これらのなかでもポリエステルが好ましく、特にポリエチレンテレフタレートが、熱安定性がよく、化学的にも安定で、薬物との相互作用が少なく、また製剤としての安全性の面からも好ましい。

15 本発明で用いる中空繊維は、例えば、特開昭56-20612号公報，特開昭56-20613号公報，特開昭56-43420号公報等に記載された方法によって製造することができる。

本発明においては、以上に説明した外周方向に貫通した孔を有する中空繊維の中空部分に薬物を含有せしめた
20 中空繊維を用いる。薬物は、薬物単独で中空部分に存在していてもよく、あるいは後述する粘着剤と共に存在していてもよく、あるいは通常使用される公知の賦形剤，溶解助剤，拡散助剤，吸収促進剤等と共に存在していてもよい。薬物は任意の方法によって中空繊維の中空部分

に充填することができる。例えば、薬物を溶解した溶液中へ、中空繊維を一旦浸漬した後、取出し溶媒を除去する方法；粘着剤溶液の中に薬物を溶解せしめ、次いで中空繊維を浸漬する方法；あるいは薬物を、賦形剤，溶解助剤，拡散助剤，吸収促進剤等と共に混合した後、溶液状，軟膏状等にし、これに中空繊維を浸漬、若しくは接触させる方法等が用いられる。中空繊維の中空部への薬物又は薬物混合物の侵入を助けるために加熱，加圧，真空減圧，超音波振動等の手段も用いることができる。

本発明で使用される薬物としては例えば以下のものがある。

(1) ニトログリセリン， 1,2,3-プロパントリオールモノニトレート， 1,2,3-プロパントリオールジニトレート及びこれらのエステル誘導体，硝酸イソソルビド，イソソルバイド-5-モノニトレート，四硝酸ペンタエリストール，塩酸パパベリン，ヘプロニカド，モルシドミン，ニコモール，シンファイブラード，ベラパミル，塩酸ジルチアゼム，シンナリジン，ジピリダモール，クロニジン，ニフェジピン，ニカルジピン，トラピジル，塩酸トリメタジジン，カルボクロメン，乳酸プレニラミン，塩酸ジラゼープ，トラピジル等の冠血管拡張剤；

(2) ピンドロール，ジソピラミド，塩酸アプラノロール，トリクロルメチアジド，フロセミド，塩酸アラゾミン，

酒石酸メトプロロール，塩酸カルチオロール，塩酸オクスプレノール，塩酸プロプラノロール等の抗不整脈剤もしくは狭心症剤；

5 (3) 塩酸プラゾシン，塩酸エカラジン，塩酸ヒドラジン等の血圧降下剤；

(4) メチルジゴキシン，安息香酸ナトリウムカフェイン，カフェイン，塩酸ドパミン，塩酸トブタミン，塩酸オクトパミン，ジプロフィリン，ユビデカレノン，ブクラデシンナトリウム，塩酸オクスプレノール，ジキタリン，ジゴキシン，ユビデカレノン等の強心剤；

10

(5) 塩酸プロカテロール，塩酸ピリブラロール，塩酸クロロフェダノール，硫酸サルブタモール，塩酸プロプラノロール，塩酸トリメトキノール，メシル酸ヒトルテロール，メプチン，ピンドロール，イソプロテノール，クエン酸イソアミニール，カルボシステイン，セフラジン，トラニラスト，テオフィリン，クレンブテロール等の気管支喘息剤；

15

(6) アスピリン，サリチル酸，サリチル酸メチル，サリチル酸エチル，サリチル酸コリン，サリチル酸ナトリウム，サリチロサリチル酸，サリチルアミド，サリチル酸グリコール， α -メントール，アミノピリン，アンチピリン，クロフェゾン，ケトフェニルブタゾン，カンフル，ハッカ油，チモール，イソプロピルアンチピリン，フェニルブタゾン，フェアラゾン，ニコチン

20

酸ベンジルエステル， トウガラシエキス， カプサイシン， アセトアミノフェン， オキシフェンブタゾン， ペンフゾジン， エプタゾジン， ジフルニサル， フェナゾール， メピリゾール， ピロキシカム， ベンジダミン，
5 フェナセチン， チアラミド， プフェキサマック， フルフェナム酸， フルフェナム酸アルミニウム， インドメタシン， 塩酸トラマドール， イブプロフェン， アルクロフェナック， アセメタシン， スルピリン， グアイアズレン， ケトプロフェン， フルルビプロフェン， ジクロフェナックナトリウム， フェノプロフェン， ビルプロフェン， ナプロキセン， クリダナク， スリンダック， イブプロフェン， ベノキサプロフェン， インドブエン，
10 メフェナム酸， トルメチン， メチアジン酸， プロチジン酸， クエン酸ペリソキサール， プラノプロフェン，
15 ゾンタール， フェニルブタゾン， フェンブフェン， フェンチアザック， ジフニザールチアプロフェン酸， フェンブフェン， 塩酸チノリジン， ソメピラック， ピメプロフェン， ベンダザック， フェノプロフェンカルシウム， プレドニゾロン， ミロプロフェン， アルクロフェナック， アムフェナック， スプロフェン等の消炎鎮痛剤もしくは皮膚疾患用剤；

(7) リドカイン， ベンゾカイン， アミノ安息香酸エチル， 塩酸プロカイン， ジブカイン， プロカイン等の局所麻酔剤；

- (8) メフルシド，ペンフルチシド，ブメタニド，ハイドロサイアザイド，ベントロフルナサイアザイド，レセルピン等の利尿剤；
- (9) メタカロン，グルテチミド，フルラゼパム，フロムワレリル尿素，塩酸フルラゼパム，ニトラゼパム，ハロキサゾラム，トリアゾラム，フェノバルビタール，抱水クロラール，ニメタゼパム，エスタゾラム等の催眠鎮静剤；
- (10) レボドパ，フルフェナジン，フルタゾラム，フェノバルビタール，フェノバルビタールナトリウム，メチルフェノバルビタール，チオリダジン，ジアゼパム，ベンズプロマロン，レセルピン，スルピアルプラゾム，塩酸クロカプラミン，クロチアゼパム，クロルプロマジン，ハロペリドール，ニトラゼパム，炭酸リチウム等の中枢神経作用剤；
- (11) 酢酸コルチゾン，酢酸ヒドロコルチゾン，ヒドロコルチゾン，プレドニゾロン，コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム，トリアムシノロンアセトニド，トリアムシノンジアセテート，デキサメタゾンリン酸エステル，メチルプレドニゾロン，酢酸ダイクロリジン，酢酸メチルプレドニゾロン，フルオシノロンアセトニド，酢酸デキサメタゾン，デキサメタン等の副腎皮質ホルモン剤；
- (12) スルファジメトキシシン，スルフィソキサゾール，ス

ルフィソミジンのようなサルファ剤；塩酸エチンダトール，イソニアジド，パラアミノサルチル酸カルシウム等の抗結核剤；

5 (13) 塩酸ホモクロルシクリジン，塩酸ジフェンヒドラミン，クロルフェニラミン，ジフェニルイミダゾール，マレイン酸クロルフェニラミン，グリチルレチン酸，トラニラスト，ケトチフェン等の抗ヒスタミン剤もしくは抗アレルギー剤；

(14) 臭化ピリドスチグミン等の重症筋無力症剤；

10 (15) 酒石酸イフェンプロジル等の脳梗塞後遺症剤；

(16) ペニシリン，テトラサイクリン，オキシテトラサイクリン，クロロテトラサイクリン，クロラムフェニコール，スルホンアマイド，オキシテトラサイクリン，塩酸タランピシリン，硫酸フラジオマイシン，エリスロマイシン，塩酸テトラサイクリン，塩酸バカンピシリン，フラジオマイシン，ロイコマイシン，セクロキサジン，セファロスポリン，アンピシリン，セファレキシン

15 (17) ヨウ素，ポピドンヨード，ホウ酸，ホウ砂，オキシドール，過マンガン酸カリウム，エタノール，イソプロパノール，ホルマリン，クレゾール，塩酸ジマゾール，シッカニン，フェニルヨードウンデシノエート，ヘキサクロロフェン，クレオソート，レゾルシン，アクリノール，塩化メチルロザリニン，塩化ベンゼトニ

ウム，ラウリル硫酸ナトリウム，塩化第二水銀，メチロサル等の抗菌もしくは抗真菌剤；

(18) モクタール，クリサロビン等の角質軟化剤；

(19) プリミドン，バルプロ酸ナトリウム，ニトラゼバム，
5 メプロバメートクロナゼバム等の抗てんかん剤；

(20) プレオマイシン，アクラシノマイシン，アドリアマイシン，カルモファー，ピポプロマン，メルファラン，カルボコン，チオイノシン，クエン酸タモシフェン，ペプレオマイシン，テガフル，5-フルオロウラシルおよびその誘導体，マイトマイシン等の抗悪性腫瘍
10 剤；

(21) プロゲステロン，カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン，酢酸ヒドロキシプロゲステロン，テストステロン，エナント酸テストステロン，トリエチステロン，
15 酢酸クロルマジノン，メチルエストステロン等の性ホルモン剤；

(22) 塩酸ピリジキシン，コパマシド，ニコチン酸アミド，パンテチン，パントテン酸カルシウム，フラビンアデニンジヌクレオチド，葉酸，リン酸ピリドキサル，
20 アスコルビン酸，ビタミンA，ビタミンD₃，ビタミンE，エルゴカルシフェロール，1 α -ヒドロキシビタミンD₃，1 α ，25-ジヒドロキシビタミンD₃，1 α ，24-ジヒドロキシビタミンD₃，オタトチミン，リボフラビン，リボフラビン酪酸エステル等のビタミン

ン剤；

(23) プロピオン酸バクロメタゾン，硫酸ヘキサプレナリン，硫酸サルブタモール，あへん末，塩酸エチルモルヒネ，塩酸モルヒネ，塩酸あへんアルカロイド等の鎮咳去たん剤；

5

(24) グリベンクラミド，グリミジンナトリウム等の糖尿病治療剤；

(25) ピコスルファートナトリウム，ダンスロン，センノシドA・Bカルシウム塩，カスカラサグラダ流エキス等の便秘治療剤；

10

(26) D-ペニシラミン，ベスタチン，レバミゾール，カルフェニール，プラトニン等の免疫調節剤；

(27) カリンダシリンナトリウム，塩酸ピブメシリンナトリウム，セフロキサジン，カルフェシリンナトリウム，セファクロール，ミノキサシン，セファドロキシル，マンデル酸ヘキサミン，スルファメチゾール等の膀胱炎剤，慢性膀胱炎剤もしくは尿道炎剤；

15

(28) サゾン-3-カルボン酸等の眼科用剤；

(29) アセグルタミドアルミニウム，塩酸セトラキサート，塩酸ピレンゼピン，シメチジン，L-グルタミン，ゲファルナート等の抗潰瘍剤；

20

(30) クリノフィブラート，エラスターゼ，シンフィブラート，フマル酸ベンシクラン，ニセリトロール等の動脈効果用剤；

(31) スルフィソミジンナトリウム，スルファメトキサゾールナトリウム，スルファジアジン銀，硫酸ゲンダマイシン，酢酸アフェニド等の可能性疾患用剤；

5 (32) クロトリマゾール，シッカニン，エキサラシド，ピマリジン，等の寄生性皮膚疾患用剤。

これらの薬物は一種又は二種以上が適宜配合されて用いられる。

薬物としては、冠血管拡張剤，抗不整脈剤，狭心症剤，強心剤，血圧降下剤等が好適であり、特に冠血拡張剤が好適である。薬物の使用量は、用いる薬物の薬理作用の強さ、皮膚への吸収性などによって適宜決定される。

10 本発明の貼付剤においては、粘着剤層の内部に、以上に説明した如き薬物を中空部分に含む中空繊維が設けられる。ここで粘着剤層の内部とは、粘着剤層の皮膚に適用する外表面部分ではなく、粘着剤層の内部という意味である。本発明においては、中空繊維を粘着剤層の中央部分に設けるのが好ましい。粘着剤層の内部に中空繊維を設けことによって、皮膚に適用した場合に気触れ等副作用が抑制され、また薬物の徐放化効果が著しく優れた貼付剤となる。

20 本発明で粘着剤層に使用する接着剤としては、通常の感圧接着剤が用いられ、例えばアクリル系樹脂；シリコーンゴム，ポリイソプレンゴム，スチレン-ブタジエン共重合ゴム，アクリルゴム，天然ゴム等を主成分とする

ゴム系粘性組成物；ポリビニルアルコール，エチレン-
酢酸ビニル共重合のようなビニル系粘性組成物；シリコ
ン系粘着剤，ポリウレタン弾性体，ポリエステル弾性体，
ポリブタジエン弾性体などを主成分とする粘性組成物等
5 の中から選択することができる。なかでもアクリル系樹
脂が好ましく、特に皮膚刺激性がより少なく、適度の粘
着性，接着性と高度の内部凝集力、かつ優れた耐溶剤性
という観点から、(1)炭素数4以上のアルキル基の(メタ)
アクリル酸アルキルエステルを少なくとも50～98モル%、
10 (2)アクリル酸またはノ及びメタクリル酸2～50モル%を
共重合したアクリル系樹脂が特に好ましい。炭素数4以
上のアルキル基の(メタ)アクリル酸エステルの例とし
ては、たとえばブチル(メタ)アクリレート，アミル
(メタ)アクリレート，ヘキシル(メタ)アクリレート，
15 ヘプチル(メタ)アクリレート，オクチル(メタ)アク
リレート，ノニル(メタ)アクリレート，デシル(メタ)
アクリレート，2-エチルヘキシル(メタ)アクリレ
ート等が挙げられる。これらの接着剤は1種あるいは2種
以上を複合して用いてもよい。

20 本発明においては、中空繊維の中空部分に薬物を含有
せしめる以外に、更にこれらの粘着剤中に薬物を含有せ
しめてもよい。

粘着剤層の厚さは、通常5～1,000ミクロン、好まし
くは10～500ミクロンが好適である。

本発明にあっては前記の如く、粘着剤層の内部に設けた、薬物をその中空部分に含む中空繊維の周辺部に更に空隙を設けることにより、従来の製剤において未解決であった、小面積で遅滞なく極めて効率よく徐放的に薬物を供給でき、且つ、蒸れ、気触れを著しく抑制することができるようになるので好ましい。

かかる中空繊維の周辺部の空隙は、中空繊維の全単系の表面積の総和の10%~95%好ましくは50%~95%が、粘着剤層に粘着されないようにして設けられたものであるのが好ましい。

表面積の総和の10%未満とすると、十分な空隙を確保するのが難しく、したがって薬物の放出のコントロールが難しくなる。表面積の総和が95%を超えると貼付剤が一定の形態を保持することが難しくなる。

中空繊維の周辺部に上記の如き空隙を効率的に設置するには、織物、編物、不織布等の形態にある中空繊維を用いて、後述する如く、該中空繊維を粘着剤層で上下両側から接合するようにすると空隙を生じやすく好都合である。

中空繊維の周辺部に空隙を設けた場合には、薬物としては、特に人体に適用した場合に蒸発性を有する薬物が好ましい。

ここで人体に適用した場合蒸発性を有する薬物とは、本来、固体でありながら、昇華することによって蒸発す

るものであっても、又本来、液体であって、その状態から蒸発するものであっても良い。かかる薬物の例を挙げれば、硝酸イソソルビド、ニトログリセリンの如き硝酸エステル類がその典型的な例であるが、グアイアズレン、
5 ハロメタン、抱水クロラール、メントール、クレンブテロール、カンファーやサリチル酸メチル、サリチル酸モノグリコレートの如きサリチル酸エステル類、 1α -ヒドロキシビタミン D_3 、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 、 $1\alpha, 24$ -ジヒドロキシビタミン D_3 の如きビ
10 タミン D_3 誘導体等も例示することができる。

中空繊維の周辺部に空隙を設け、薬物として、特に人体に適用した場合に蒸発性を有する薬物を用いることによって、ほとんど一定の速度でよりスムーズに薬物を供給することができる。その原因は、中空繊維表面から気
15 化された薬物が、気相から、空隙部に広い表面を有する粘着剤層に吸収され拡散する方が、中空繊維から実質的に気化することなく粘着剤層へ拡散する場合に比べ、よりゆるやかでしかも定速度になると考えることができる。

また、空隙は皮膚面に開口しているものでないにもかかわらず、蒸れ、気触れをより強く抑制できる原因についても詳らかではないが、中空繊維周辺に空隙部を設けることで製剤の柔軟性は顕著に改善されることから皮膚に貼付した場合の物理的刺激が大巾に減少することが皮膚の気触れ減少に寄与しているものと考えられる。また、

貼付剤が水分と接触した場合に蒸れ、気触れ等が生じやすくなるが、このような場合、本発明の貼付剤にあっては、水分と接触した時、皮膚から粘着剤層の中を経て中空繊維周辺に来た水分が、該空隙部を通過して端部より放出されるため、後述する如き支持体を通して放出されるのみの場合に比べ蒸れ、気触れ等が生じにくいということも考えられる。

以上に説明した如き、中空繊維の周辺部に空隙を設けた本発明の優れた徐放化貼付剤を図面に基いて説明する。図面は、編物である中空繊維の周辺部に空隙を設けた本発明の徐放化貼付剤の断面図を示したものである。図中、1は支持体、2は粘着剤層、3は中空繊維、4は空隙、5は剥離シートを示す。図に示された如く、中空繊維周辺部の空隙は、中空繊維の単系の表面の一部が粘着剤層に粘着されていないようにして設けられたものである。中空繊維の繊維束と繊維束との間は、空隙で連通していてもよく、また粘着剤層で埋められていてもよい。

本発明の貼付剤においては、中空繊維を含む粘着剤層中に存在する、貼付剤を製造する際に用いた溶剤の全残存量が、中空繊維を含む粘着剤層重量の50ppm以下であることが好ましい。50ppm以下とすることによって、気触れ等の副作用を抑制することができる。ここで溶剤としては、例えば粘着剤層を製造する際に通常使用する溶剤、たとえば酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、

アセトン，メチルエチルケトン，メチルイソブチルケトン，トルエン，キシレン，メタノール，エタノール，イソプロパノール，ブタノール，エタノール，イソプロパノール，ブタノール，メチレンクロライド，クロロホルム，四塩化炭素，ジエチルエーテル等を挙げることができる。

本発明の貼付剤は、以上の如き粘着剤層に支持体を設ける。支持体としては、粘着剤層中の薬物の移動をさまたげず、粘着剤層の皮膚への密着性を低下させず、皮膚適用時違和感を与えないという要件を満たすものが好ましく、例えばポリエチレン，ポリプロピレンのようなポリオレフィン；ポリエチレンテレフタレートのようなポリエステル；ナイロン6やナイロン66のようなポリアミド；ポリビニルアルコール，塩化ビニリデン，ポリウレタン，エチレン-酢酸ビニル共重合体，金属箔，ゴム等のシート，フィルム，織物，編物，不織布，箔等を用いることができる。これらの支持体は単体で用いてもよく、複合したりまた積層して用いてもよい。

これらの支持体の中でもポリエステル、特にポリエチレンテレフタレートからなる支持体が薬物保持性，適度の柔軟性，強度を有しており、製剤の生産性，製剤の薬物放出性，安定性，皮膚の気触れ防止の上で優れており好ましい。

また本発明の貼付剤においては、支持体は、厚みが

4.9ミクロン～0.5ミクロンのフィルムが好ましい。

厚みが4.9ミクロンを超えるようになると製剤の柔軟性が劣るようになり、長時間貼付した場合、皮膚の気触れ状態が大きくなる。また製剤からの薬物放出性も変動しやすくなる。

厚みが0.5ミクロン未満となる衣類、爪、摩擦等によるわずかな外力によってフィルムが破れ、製剤の安定性が悪くなる。また、製剤の保存中や貼付時に薬物がフィルム面から逃散し経時安定性が悪くなる。

本発明では、必要に応じて支持体と接着剤層の間に、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ酢酸ビニルなどの高分子物質層を設けてもよい。この高分子物質層は、接着剤中に存在する薬物を一時的に吸収して、薬物の結晶化を防止する薬物を一時的に吸収して、薬物が減少すると、高分子物質層の薬物が接着剤層中へ移行し、徐放効果を高めるという作用を有するので好ましい。

本発明では、薬物が例えばニフェジピンのように耐光性が悪い場合には、支持体と接着剤層の間に、あるいは積層した支持体の中間に、黄色4号等の着色剤含有粘着剤層を設けてもよい。

本発明では、粘着剤層の上に剥離シートを設けてもよい。剥離シートは通常使用されるものでよく例えば表面をコーティングした紙、フィルム等が挙げられる。

本発明の徐放化貼付剤は、例えば次のようにして製造

することができる。

すなわち、あらかじめ支持体に粘着させた粘着剤層に、
外周方向に貫通した孔を有する中空繊維でかつ該中空繊
維の中空部分に薬物を含有せしめた中空繊維、次いで粘
5 着剤層を積層せしめることによって製造することができる
る。

支持体上に粘着剤層を粘着させるには、支持体上に粘
着剤層溶液を塗布してもよいし、あるいはあらかじめ粘
着剤層を作成して、この粘着剤層と支持体とを張り合わ
10 せてもよい。中空繊維、次いで粘着剤層を積層せしめる
には、中空繊維を置いた後、粘着剤層溶液を塗布しても
よく、あるいはあらかじめ作成した粘着剤層を、あるい
はあらかじめ剥離シート、フィルム等に粘着せしめた粘
着剤層を置き、適度な圧力を加えて接合せしめてもよい。

15 本発明においては、織物、編物あるいは不織布の形態
の中空繊維を用いて、支持体上に設けた適度な粘度を有
する粘着剤層上に中空繊維、次いで適度な粘度を有する
粘着剤層を置き、必要に応じて加熱して適度な圧力を加
えて接合することによって、前述した如き中空繊維の周
20 辺部に空隙を有する貼付剤を製造することができる。

また本発明の貼付剤は、外周方向に貫通した孔を有す
る中空繊維でかつ該中空繊維の中空部分に薬物を含有せ
しめた中空繊維の両面に粘着剤層を設け、得られる粘着
剤層に支持体を積層せしめることによって製造するこ

とができる。この場合においても織物、編物あるいは不織布の形態の中空繊維、適度な粘度を有する粘着剤層を用いて、加圧下に接合することによって中空繊維の周辺部に空隙を有する貼付剤を得ることができる。

- 5 また本発明の貼付剤は、支持体の上に、中空部に薬物を含む中空繊維を置き、粘着剤溶液を塗布することによっても製造することができる。

本発明においては、前述した如く、蒸れ、気触れ等副作用を抑制するために得られる貼付剤の、中空繊維を含んだ粘着剤層中の溶剤の残存量は50ppm以下とするのが好ましい。従って貼付剤の製造において、粘着剤層あるいは中空繊維中に残留する溶剤を加熱処理等により、減少せしめることが好ましい。特に、薬物を中空繊維に含有させておき、粘着剤層は別に作成して、薬物を含む中空繊維、粘着剤層、支持体を積層して製剤をつくる
10 前述した如き方法によれば、薬物が熱に対して不安定であっても、粘着剤層は十分に加熱して溶媒を除去することができる。

本発明の貼付剤は、必要に応じて吸収助剤、溶解助剤、
20 拡散助剤、充填剤などを含有していてもよい。

本発明で用いられる吸収助剤又は拡散助剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、アルキルジフェニルエーテルジスルホン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸塩、

ポリオキシアルキルフェニルエーテルサルフェートアン
モニウム塩などの界面活性剤；エタノール，グリセリン，
ジエチレングリコール，プロピレングリコール，ポリエ
チレングリコール，高級脂肪酸アルコールなどのアルコ
ール類；ジメチルスルホキシド及びアルキルメチル誘導
5 体；サリチル酸，尿酸，ジメチルアセトアミド，ジオク
チルセバケート，ラノリン，アラントイン，スクアレン，
カーボポール，ジイソプロピルアジペート，ピログルタ
ミン酸ラウリルエステル，エチルラウレート，ニコチン
10 酸メチル，ソルビトール及びドデシルピロリドン，メチ
ルピロリドンのようなピロリドン誘導体，オリーブ油，
ヒマシ油，流動パラフィン，ワセリン，ゼラチン，アミ
ノ酸，ニコチン酸ベンジル， α -メントール，カンファ
ー，ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンなどを用い
15 ることができる。

溶解助剤としては、例えばベンジルアルコール，ブチ
ルベンゾエート，ミリスチン酸イソプロピル，オクタノ
ール，1,3-ブタンジオール，クロタミトン，ポリプロ
ピレングリコールなどがある。

20 充填剤としては、例えば水，酸化チタン，炭酸カルシ
ウム，カーボンブラック，ベンガラ，各種の顔料，流
動パラフィン，ワセリン，乳糖，香料，脱臭剤，ポリエ
チレン；ポリプロピレン，ポリエステル，ポリスチレン
等の合成樹脂の粉末や成型物を挙げることができる。

以下に実施例をあげて本発明を、さらに詳細に説明する。実施例及び参考例中の部は重量部を示している。

参考例 1

中空試料の作成

5 (1) 中空系試料(1)

テレフタル酸ジメチル 297部、エチレングリコール
265部、3,5-ジ(カルボメトキシ)ベンゼンスルホン
酸ナトリウム53部(テレフタル酸ジメチルに対して
11.7モル%)、酢酸マンガン4水塩 0.084部及び酢酸
10 ナトリウム3水塩 1.22部を精留塔付ガラスフラスコ
に入れ、常法に従ってエステル交換反応を行ない、理
論量のメタノールが留出した後反応生成物を精留塔付
重縮合用フラスコに入れ、安定剤として正リン酸の56
%水溶液 0.090部及び重縮合触媒として三酸化アンチ
15 モン 0.135部を加え、温度 275℃で、常圧下20分、30
mm Hg であり、得られた共重合ポリマーの極限粘度は
0.405、軟化点は 200℃であった。反応終了後共重
合ポリマーを常法に従いチップ化した。

この共重合ポリマーのチップ15部と極限粘度 0.640
20 のポリエチンテレフタレートのチップ85部とをノウタ
・ミキサー(細川鉄工所製)中で5分間混合した後、
窒素気流中にて 110℃で2時間、更に 150℃で7時間
乾燥した後、二軸のスクリウ式押出機を用いて 290℃

で溶融混練してチップ化した。このチップの極限粘度は 0.520, 軟化点は 262℃であった。

このチップを常法により乾燥し、紡糸口金に巾

0.05 mm, 径 0.6 mm である円形スリットの 2 個所が閉
5 じた円弧状開口部をもつものを使用し、常法に従って
紡糸し、外径と内径の比が 2 : 1 の中空繊維（中空率
25%）を作った。この原糸は 300デニール / 24フィラ
メントであり、この原糸を用い常法に従って延伸倍率
4.2倍で延伸し、71デニール / 24フィラメントのマル
10 チフィラメントを得た。このマルチフィラメントをメ
リヤス編地になし、常法により精練、乾燥後、1%の
カセイソーダ水溶液で沸騰温度にて 2 時間処理してアル
カリ減量率 15%, 吸水速度 3 秒, 吸水率 80%, 目付
38 g / cm² の布帛を得た。

15 尚、吸水速度及び吸水率は次の方法によって測定し
た。

(a) 吸水速度試験法 (J I S - L 1018 に準ず)

繊維を布帛になし、この布帛をアニオン性洗剤ザブ
（花王石鹼社製）の 0.3% 水溶液で家庭用電気洗濯機
20 により 40℃ で 30 分の洗濯を所定回数くり返し、次いで
乾燥して得られる試料を水平に張り、試料の上 1 cm の
高さから水滴を 1 滴（ 0.04 cc ）滴下し、水が完全に
試料に吸収され反射光が観測されなくなるまでの時間
を測定する。

(b) 吸水率測定法

布帛を乾燥して得られる試料を水中に30分以上浸漬した後家庭用電気洗濯機の脱水機で5分間脱水する。乾燥試料の重量と脱水後の試料の重量から下記式により求めた。

$$\text{吸水率} = \frac{\text{脱水後の試料重量} - \text{乾燥試料重量}}{\text{乾燥試料重量}} (\%)$$

前記した方法で得られた中空繊維は、該中空繊維断面全体に散在し繊維方向に配列し、且つその少なくとも1部は中空部まで連通している微細孔を有する中空繊維であった。

(2) 中空系試料(2)

中空系試料(1)の作成において得られたメリヤス編地にアルカリ処理を行わないものであり、吸水速度は230秒、吸収率は38%の布帛である。

この中空系は外周方向に貫通した孔を有さない。

参考例 2

粘着剤溶液及び粘着剤層の作成

2-エチルヘキシルアクリレート97.4部、メタアクリル酸 2.5部、ポリエチレングリコール(重合度14)ジメタクリレート 0.1部、過酸化ベンゾイル 1.0部および酢酸エチル 100部を還流冷却器、かきませ機を有

する反応容器に仕込み窒素雰囲気下60℃でゆっくり攪拌しながら9時間重合を続けた。重合添加率は99.9%であった。

5 得られた重合体溶液に酢酸エチル 500部を加えて固形分濃度を約20%に調節して粘着剤溶液を得た。該粘着剤含む酢酸エチル溶液をシリコンコートした離型紙の上に乾燥後の厚みが20 μ となるように塗工し、90℃で10分間乾燥して粘着剤層を得た。

実施例 1

10 硝酸イソソルビド50部を含むアセトン溶液 100部のはいった容器へ中空系試料(1)10部を浸漬した状態で1分放置した後、中空系試料(1)をひき上げ風乾した。

この硝酸イソソルビドを含有した中空系試料を厚み5 μ のポリエチレンテレフタレートからなる支持体の上に置き、粘着剤溶液の固形分 100部に対し硝酸イソソルビド5部を添加した粘着剤溶液を塗布、乾燥して
15 厚み約 200 μ であり、且つ粘着剤層中のほぼ中央部に硝酸イソソルビドを含有した中空系試料を設けた粘着剤層を形成し、硝酸イソソルビドを15g/cm²含有する
20 製剤を得た。

実施例 2

粘着剤溶液の固形分 100部に対し20部の硝酸ソルビ

ドを含む粘着剤溶液の中に、中空系試料(1)を減圧下に
攪拌浸漬した状態で一夜放置した後、中空系試料(1)を
ひき上げ、酢酸エチルの中を1秒以内で通過した後、
60℃で2時間乾燥した。さらにこの粘着剤と薬物を含
5 む中空系試料について再度上記の操作をくり返し、硝
酸イソソルビドを含む粘着剤を充填した中空系試料を
得た。この中空系試料を厚み5 μ のポリエチレンテレ
フタレートからなる支持体の上に置き、以下実施例1
と同じ方法により製剤を得た。

10 比較例 1

中空系試料(1)の代りに中空系試料(2)を用いた以外は
実施例1と同じ方法で硝酸イソソルビドを含有した厚み
200 μ の粘着剤層を持つ製剤を得た。製剤中の硝酸イ
ソソルビドの含量は8g/mlであった。

15 比較例 2

中空系試料(1)を用いなかった以外は、実施例2と同
じ方法で硝酸イソソルビドを含有した厚み200 μ の粘
着剤層を持つ製剤を得た。

試験例 1

20 実施例1で得た製剤を2cm \times 4cmに裁断し、比較例
1で得られた製剤を3cm \times 5cmに裁断して硝酸イソソ

ルビドの含量を同一として、それぞれ体重約 2.8kg のウサギの脱毛した背部に貼付し、所定時間に血液を採取し、血中濃度を測定した。

硝酸イソソルビドの血中濃度は次の方法により測定した。

すなわち、3 ml の採取血液より、結晶を分離した後、4 ml の n - ヘキサンで抽出し濃縮して、酢酸エチルを加えて 100 μ l とし、GC - ECD により定量した。結果は第 1 表に示した通りである。

第 1 表

硝酸イソソルビドの家兎血中濃度

(単位: ng/ml)

製 剤	貼 付 時 間 (hr)					
	1	3	6	12	24	48
実施例 1 で得られた製剤	4.2	5.1	4.7	4.8	4.1	3.9
比較例 1 で得られた製剤	5.4	9.3	8.2	6.0	2.1	1.3

第1表から明らかなように、特定の中空繊維を用いた本発明の製剤は、薬物の徐放化効果が優れていることがわかる。

実施例3

5 粘着剤溶液の固形分 100部に対し20部のニフェジピンを含む粘着剤溶液の中に、中空系試料(1)を減圧下に攪拌浸漬した状態で一夜放置した後、中空試料(1)をひき上げ、酢酸エチルの中を1秒以内で通過した後、40℃で6時間乾燥した。さらにこのニフェジピンと粘着剤を含む中空系試料について再度上記の操作をくり返
10 し、ニフェジピンを含む粘着剤を充填した中空系試料を得た。

一方、5 μ のポリエチレンテレフタレートフィルム
15 の片面に粘着溶液中の固形分 100部に対し5部の日局黄色5号を含有した粘着溶液を塗布し、60℃で2時間乾燥し粘着剤層の厚み 100 μ として着色剤含有粘着剤層を設けた後、裏打ち部材として5 μ のポリエチレンテレフタレートフィルムを圧着した支持体を作った。

該支持体の上にニフェジピンを含む粘着剤を充填した
20 中空系試料を置き、粘着剤の固形分 100部にニフェジピン10部を添加した粘着剤溶液を塗布し40℃で6時間乾して厚み約 200 μ であり、且つ粘着剤層中のほぼ中央部中空系試料を埋没した粘着剤層を形成した。

この製剤を2 cm × 4 cmに裁断し、体重約 2.7kgのウサギの脱毛した背部に貼付し、12時間及び24時間後の製剤中の残存ニフェジピンをガスクロマトグラフィー法で測定したところ、それぞれ76%、53%であった。

- 5 また同一組成の製剤を別に2 cm × 4 cmに裁断し、剥離シートをとりつけ室内証明下に放置したものの、24時間後のニフェジピン残存量は99.7%であった。

実施例 4

10 硝酸イソソルビド40部を含むアセトン溶液 100部の入った容器に中空系試料(1)8部を浸漬した状態で1分後に引上げ、風乾した。この中空系1部中に硝酸イソソルビドは約 0.1部存在した。

15 厚さ5μのポリエチレンテレフタレートからなるフィルムを支持体としてその上に参考例2で得た粘着剤溶液を乾燥後の厚みが60μとなるように塗工し、90℃で10分間乾燥したのち、該粘着剤層の上に前記硝酸イソソルビド含有中空系試料を置き、さらにその上に参考例2で得た粘着剤層を該中空系試料を覆いかぶせるように置いて中空系試料が粘着剤層の中央部に設けられた製剤を得た。この製剤中の硝酸イソソルビド含量は10g/mlであり、この製剤の断面を拡大観察したところ、繊維単系の表面積の総和の約80%は粘着剤層に直接は接触しておらず、中空繊維組織周辺に多数の空

20

隙の存在が認められた。この製剤を製剤 A とする。

一方、前記と同じようにして得た厚み 60μ の粘着剤層の上に置かれた硝酸イソソルビドを含有する中空糸試料の上に、参考例 2 で得た粘着剤層を空気を巻き込まないように両端から強く加圧しながら圧着して中空糸試料が粘着剤の中央部に設けられた製剤を得た。硝酸イソソルビドは全体で $10g/ml$ 含有されていた。この製剤の断面を拡大観察したところ繊維組織周辺に空隙は全く認められなかった。この製剤を製剤 B とする。

この製剤を $2cm \times 2cm$ に裁断し、体重約 $2.7kg$ のウサギの脱毛した背部に貼付し、所定時間に血液を採取し、血中濃度を測定した。

第 2 表 硝酸イソソルビドの家兎血中濃度

(5羽ずつの平均) (ng/ml)

製 剤	貼 付 時 間 (hr)					
	1	3	6	12	24	48
製剤 A	0.9	2.5	2.6	2.8	2.5	1.6
製剤 B	1.3	3.9	4.2	2.9	0.7	0.2

第 2 表から明らかなように、製剤 A 及び B の薬物の徐放化効果は共に優れているが、特に、中空繊維の周辺部に空隙を設けた製剤 A は、徐放化効果が極めて優れている。

試験例 2

本発明の製剤の蒸れ感のみを評価するため、薬物を含まない形態の製剤でのテストを行った。即ち、実施例 4 において、中空系試料中への硝酸イソソピドを含有せしめる工程を省いた以外は、全く同様の操作を行い、いわゆるプラセボに相当するサンプルを作成した。断面観察で中空繊維の周辺に空隙の存在するサンプルの蒸れの具合を調べた結果、蒸れ感がなく、皮膚にカユミを覚えることはなかった。

実施例 5

中空系試料(1) 10部に硝酸イソソルピド 2部を含むアセトン溶液 10部を含ませたのち、風乾してアセトンを除いた。

この硝酸イソソルピドを 10 g / ml 含有した中空系試料を参考例 2 で得た粘着剤層 2 層の間にはさみ、さらに粘着剤層の 1 つの面に厚み 3 μ のポリエチレンテレフタレートフィルムを取りつけ加圧して、中空系試料が粘着剤層の中央部に設けられた製剤であって、繊維単系の表面積の総和の約 84% は粘着剤層に直接は接触しておらず中空繊維周辺に多数の空隙の存在が認められる製剤を得た。

実施例 6

中空系試料(1) 10部に硝酸イソソルピド 2部を含むア

セトン溶液10部を含ませたのち、風乾してアセトンを除いた。

この硝酸イソソルビドを含有した中空系試料を参考例2で得た粘着剤層2層の間にはさみ、空気を巻き込まないように加圧し、さらに粘着剤層の1つの面に厚み3 μ のポリエチレンテレフタレートフィルムを取りつけ加圧して、中空試料が粘着剤層の中央部に設けられた製剤であって、中空繊維の周辺に空隙のない製剤を得た。

10 比較例3

中空系試料(1)10部に硝酸イソソルビド2部を含むアセトン溶液10部を含ませたのち、風乾してアセトンをのぞいた。

厚さ3 μ のポリエチレンテレフタレートからなるフィルムを支持体としてその上に参考例2で得た粘着剤溶液を乾燥後の厚みが40 μ となるように塗工し、次いで硝酸イソソルバイトを含む中空系試料を埋没させ、粘着剤層の外表面部分に中空繊維を設けた製剤を得た。

試験例3

20 実施例5、6及び比較例3で得られた製剤をそれぞれ2cm \times 4cmに裁断し、製剤中に5mgの硝酸イソソルビドを含む製剤をつくり体重約3.1kgのウサギの脱毛

した背部に貼付し、所定時間に血液を採取し、血中濃度を測定した。結果を第3表に示す。

第3表 硝酸イソソルビドの家兎血中濃度

(単位：ng/ml)

5	製 剤	貼 付 時 間 (hr)					
		1	3	6	12	24	48
	実施例5で 得られた製剤	6.3	9.2	11.8	9.5	7.7	5.1
10	実施例6で 得られた製剤	6.8	11.5	16.0	10.3	6.2	2.7
	比較例3で 得られた製剤	16.1	8.2	14.0	7.9	—	—

15 尚、比較例3で得られた製剤貼付後12時間以降に兎の背部より製剤が剥れたため、それ以上のデータはとれなかった。

20 第3表から明らかなおり、粘着剤層の外表面部分に中空繊維を有する製剤は、皮膚への粘着性が悪く、また薬物の徐放化効果も十分でない。これに対し、粘着剤層の内部に中空繊維を有する本発明の製剤は、皮膚への粘着性が優れ、かつ薬物の徐放化効果も優れている。

試験例 4

支持体の好ましい厚さを調べるために以下の試験を行った。

すなわち、硝酸イソソルビドを用いないこと、及び
 5 3 μのポリエチレンテレフタレートフィルムの代りに
 第4表に示すフィルムを用いたことを除いては実施例
 5 同様の方法でいわゆるプラセボ製剤をつくり、年齢
 20才～30才、体重56～72kgの健康な成人3名の背中中
 10 央部にランダムに各人に6枚ずつ貼付し、貼付2日後
 に取り外した時の皮膚の気触れ状態を判定した。

判定は無反応を0とし、わずかに赤くなったもの1、
 明らかに赤くなったもの2、丘疹等気の出したものを3
 として3人の判定点の合計で判定した結果を第4表に
 示した。

15

第4表 ヒト貼付試験

20

	フィルム材質	フィルム厚さ (ミクロン)	皮膚気触れ状態
実験例 1	ポリエチレンテレフタレート	4.5	4
" 2	"	3.5	2
" 3	"	1.5	2
" 4	ポリエチレンテレフタレート	6	5
" 5	"	0.43	2 *
" 6	塩化ビニリデン	15	7

(*) 貼付6時間目でフィルムの破れ発生

第4表から明らかのように、支持体の厚さが特に、
0.5ミクロン～4.9クミロンの範囲の製剤が気触れ等が
なく、特に優れたものである。

試験例5

5 中空繊維を含む粘着剤層中の残存溶剤の量の好ましい
範囲を調べるため以下の実験を行なった。

(1) 実験例1

粘着剤溶液をシリコンーテングした剥型紙の上に
乾燥後の厚みが30 μ となるように塗工して、90℃で3
10 分、さらに110℃で10分間乾燥した。得られた粘着剤
層をメタノールに浸漬して残留溶媒を抽出しガスクロ
マトグラフィーで酢酸エチル量測定したところ12ppm
であった。

薬物を含有しない中空系試料(1)の両面に該粘着剤層
15 を重ね合せ、さらに粘着剤層の自由となっている1つ
の面に厚み5 μ のポリエチレンテレフタレートフィルム
を重ね合せて加圧し薬物を含まないでプラセボ製剤
を得た。

プラセボ製剤を大きさ2cm×2cmに裁断して、年令
20 20～30才体重55～72kgの健康な成人3名の背中中央部
に2日間貼付した後製剤除去後の皮膚の状態を判定し
た。判定は無反応を0とし、わずかに赤くなったもの
1, 明らかに赤くなったもの2, 丘疹等気触れの出た

ものを3として3人の判定点の合計で判定した結果を第5表に示した。

(ii) 実験例2及び3

乾燥条件が変わり、残留溶媒量が変わった以外は、上記実験例1と同様にしてプラセボ製剤を得、同様の試験を行なった。結果は第5表に示した通りである。

第 5 表

	残留酢酸エチル (ppm)	皮膚気触れ状態
実験例 1	15	3
実験例 2	46	4
実験例 31	72	6

第5表から明らかとなっており、溶剤の残存量は50ppm以下が好ましい。

試験例6

本発明製剤で蒸れ感がなく、皮膚気触れがないことの原因を調査するため、製剤中での水分の透湿性、及び薬物の安定性を以下の通り試験を行った。

実施例5で得た硝酸を10g / ml含有した製剤を7cm × 7cmに裁断して試験用製剤となし粘着面をガラス板に貼付して後、該試験用製剤を30秒間水の中に浸漬して取り

上げた直後の製剤全体に含まれる水分率を製剤よりメタノールで水分を抽出してカールフィッシャー法で測定したところ、2.1%であった。硝酸イソソルビドの含量は49mgであった。

- 5 このようにして得られた吸湿した試験製剤を室温で放置した時の水分率と硝酸イソソルビド含量の変化を測定した結果を第6表に示した。

第 6 表

水分率（単位：%）と硝酸イソソルビド含量（単位：mg）の経時変化

10	経時 (hrs)	0	1	3	6	9	12	24
	水分率	2.1	1.7	1.2	0.8	0.6	0.6	0.6
	硝酸イソソルビド含量	49	19	48	49	51	49	49

第6表から明らかとなっており、薬物である硝酸イソソルビドは全く逃散しないにもかかわらず水分のみは急速に逃散した。

5 本現象が、本発明製剤を使用した時、皮膚気触れがないことと関係あると考えられる。

実施例7

硝酸イソソルビドを含有した中空系試料の代りに中空系試料(1)10部にサルチル酸モノグリコレート 1.2部、メントール 1.2部を含むアセトン溶液5部を含ませたのち、
10 風乾してアセトンを除いて得たサルチル酸モノグリコレートとメントールを含有した中空系試料を用いた以外は、実施例5と同一の方法で製剤を得た。

本製剤を6 cm × 8 cmの大きさに裁断して健康な成人の皮膚に貼付したところ消炎・鎮痛効果を示す冷却感が1
15 日以上継続した。

実施例8

硝酸イソソルビドを含有した中空系試料の代りに、中空系試料(1)10部にクレンブテロール 0.003部を含むメタノール溶液 0.1部を含ませたのち、風乾してメタノール
20 を除いて得たクレンブテロールを含有した中空系試料を用いた以外は実施例5と同一の方法で製剤を得た。

実施例 9

硝酸イソソルビドを含有した中空系試料の代わりに、中空系試料(1)10部にグアイアズレン 0.1部を含むメタノール溶液 2部を含ませたのち、風乾してメタノールを除いて得たグアイアズレンを含有した中空系試料を用いた以外は実施例 5 と同一の方法で製剤を得た。

実施例 10

硝酸イソソルビドを含有した中空系試料の代わりに、中空系試料(1)10部に 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D₃ 0.02 部を含むポリエチレングリコール (分子量約 500) を含ませて得た中空系試料を用いた以外は実施例 5 同一の方法で製剤を得た。同様にして 1α -ヒドロキシビタミン D₃, 1α , 24-ジヒドロキシビタミン D₃ を用いた製剤も製造した。

産業上の利用分野

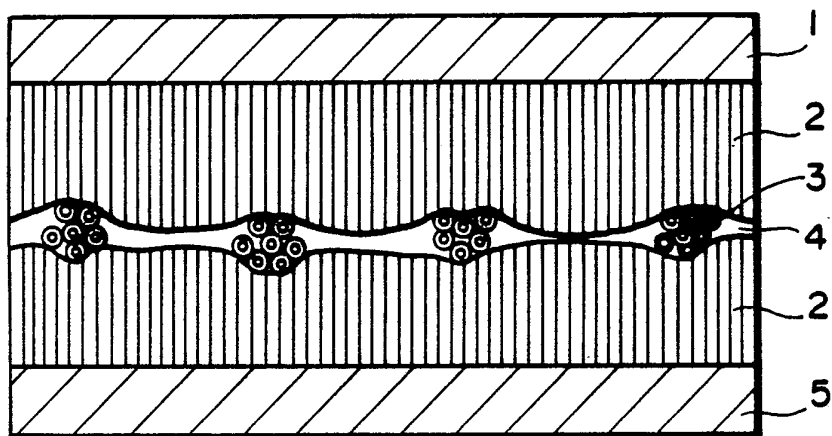
本発明は特定の中空繊維の中空部分に薬物を含有せしめた中空繊維を内部に含む粘着剤層と、該層を支持する支持体とから主して構成される徐放化貼付剤に関するものであり、本発明の徐放化貼付剤は、薬物の徐放化において極めて優れており、また人体に適用した場合に蒸れることも、気触れることも少なく、工業的に簡便に製造することができ、極めて優れた徐放化貼付剤である。従って本発明の製剤は各種疾患の治療剤として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 粘着剤層及び該粘着剤層を支持する支持体から主としてなる製剤であって、外周方向に貫通した孔を有する中空繊維でかつ該中空繊維の中空部分に薬物を含有せしめた中空繊維を、該粘着剤層の内部に設けたことを特徴とする徐放化貼付剤。
5
2. 粘着剤層の内部にある中空繊維の周辺に空隙を設けた請求の範囲第1項記載の徐放化貼付剤。
3. 中空繊維の周辺の空隙が、中空繊維の全単糸の表面積の総和10%～95%が粘着剤層に粘着されないようにして設けられたものである請求の範囲第2項記載の徐放化貼付剤。
10
4. 薬物が、貼付剤を人体に適用した場合に蒸発性を有する薬物である請求の範囲第1項記載の徐放化貼付剤。
- 15 5. 貼付剤を人体に適用した場合に蒸発性を有する薬物が、硝酸エステル類，ハロメタン，抱水クロラール，グアイアズレン，メントール，カンファー，クレンブテロール，サリチル酸エステル，またはビタミンD₃誘導体である請求の範囲第4項記載の徐放貼付剤。
- 20 6. 中空繊維が織物，編物または不織布の形態にある請求の範囲第1項記載の徐放化貼付剤。
7. 中空繊維がポリエステルである請求の範囲第1項記載の徐放化貼付剤。

8. 支持体が 0.5ミクロン～ 4.9ミクロンのフィルムである請求の範囲第 1 項記載の徐放化貼付剤。
9. 粘着剤層がアクリル系樹脂からなる粘着剤層である請求の範囲第 1 項記載の徐放化貼付剤。
- 5 10. 中空繊維を含む粘着剤層中に存在する、貼付剤を製造する際に用いた溶剤の全残存量が、中空繊維を含む粘着剤層重量の 50ppm 以下である請求の範囲第 1 項記載の徐放化貼付剤。
- 10 11. あらかじめ支持体に粘着させた粘着剤層に、外周方向に貫通した孔を有する中空繊維でかつ該中空繊維の中空部分に薬物を含有せしめた中空繊維、次いで粘着剤層を積層せしめることを特徴とする徐放化貼付剤の製造法。

1/1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP86/00317

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁴ A61K9/70		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A61K9/70, A61K9/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
Jitsuyo Shinan Koho		1926 - 1985
Kokai Jitsuyo Shinan Koho		1971 - 1985
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
X	JP, A, 57-31611 (Nitto Electric Industrial Co., Ltd. 20 February 1982 (20. 02. 82) Column 1, line 5 to column 1, line 18, column 6, line 3 to column 6, line 19, column 12, line 6 to column 14, line 9 (Family: none)	1-6, 8-11
A	JP, A, 59-84815 (Sekishui Chemical Co., Ltd.) 16 May 1984 (16. 05. 84) Column 5, lower part, line 19 to column 6, lower part, line 14 (Family: none)	1 - 11
A	JP, A, 56-145215 (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.) 11 November 1981 (11. 11. 81) Column 1, line 5 to column 2, line 7 (Family: none)	1 - 11
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ²		Date of Mailing of this International Search Report ²
August 20, 1986 (20. 08. 86)		September 8, 1986 (08. 09. 86)
International Searching Authority ¹		Signature of Authorized Officer ²⁰
Japanese Patent Office		

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. A 61K 9/70		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	A 61K 9/70, A 61K 9/00	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
日本国実用新案公報 1926-1985年 日本国公開実用新案公報 1971-1985年		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー *	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
	請求の範囲の番号	
X	JP, A, 57-31611 (日東電気工業株式会社) 20. 2月. 1982 (20. 02. 82) 第1欄第5行目-第1欄第18行目, 第6欄第3行目- 第6欄第19行目, 第12欄第6行目-第14欄第9行 目 (ファミリーなし)	1-6, 8-11
A	JP, A, 59-84815 (積水化学工業株式会社) 16. 5月. 1984 (16. 05. 84) 第5欄下段第19行目-第6欄下段第14行目 (ファミリーなし)	1-11
A	JP, A, 56-145215 (日東電気工業株式会社) 11. 11月. 1981 (11. 11. 81) 第1欄第5行目-第2欄第7行目 (ファミリーなし)	1-11
*引用文献のカテゴリー		
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリーの文献	
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 20. 08. 86	国際調査報告の発送日 08. 09. 86	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 4 C 6 7 4 2 特許庁審査官 榎 沢 恵 子	